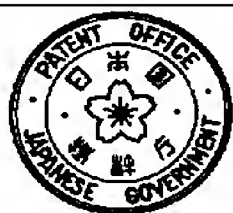


(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **58213716 A**

(43) Date of publication of application: **12.12.1983**

(51) Int. Cl. **A61K 31/19**
A61K 31/20, A61K 31/22, A61K 31/23

(21) Application number: **57096636**

(22) Date of filing: **05.06.1982**

(71) Applicant: **IWAMURA JUNICHI**

(72) Inventor: **IWAMURA JUNICHI**

(54) **CARCISNOSTATIC AGENT**

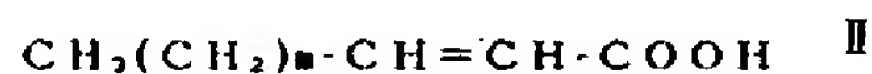
(57) Abstract:

PURPOSE: A safe carcinostatic agent showing strong carcinostatic action free from side effects, containing at least one selected from a specific fatty acid and its lower alkyl ester as an active ingredient.

CONSTITUTION: A carcinostatic agent containing at least one compound shown by the formula I [A is -CH=CR'-, -CH₂CH(OH), or -CH(OH)CHR'-; R and R' are H or 1W10C alkyl; m is 1W13] as an active ingredient. For example, a compound shown by the formula II, etc. may be cited as a carcinostatic agent having especially improved carcinostatic action, and it can be obtained by subjecting a saturated aldehyde having two less carbon atoms than an unsaturated fatty acid of the desired compound and malonic acid to Knoevenagel condensation, or by dehydrobromination of

an α -bromine derivative of a corresponding saturated fatty acid. A dose is 50W500mg/time by 2W3 times daily administration through internal use. LD₅₀>5g/kg, having extremely high safety.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio



①⑨ 日本国特許庁 (JP)

①① 特許出願公開

①② 公開特許公報 (A)

昭58—213716

⑤① Int. Cl.³
A 61 K 31/19
31/20
31/22
31/23

識別記号
ADU

庁内整理番号
6408—4C
6408—4C
6408—4C
6408—4C

④③ 公開 昭和58年(1983)12月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑤④ 制癌剤

柏原市大字高井田621—1

②① 特 願 昭57—96636

⑦① 出 願 人 岩村淳一

柏原市大字高井田621—1

②② 出 願 昭57(1982)6月5日

⑦④ 代 理 人 弁理士 青山葆 外1名

⑦② 発 明 者 岩村淳一

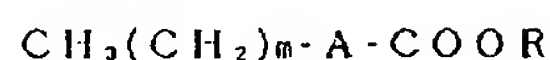
明 細 書

1. 発明の名称

制癌剤

2. 特許請求の範囲

1. 式:



[式中、Aは $-\text{CH}=\text{CR}'-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$

または $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}'-$ 、RおよびR'はそ

れぞれ水素または炭素数10を超えないアルキル、

mは1~13の整数を表わす。]

で示される化合物の少なくとも1種を有効成分とす

る制癌剤。

2. 化合物が式:



[式中、mは1~13の整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

3. 化合物が式:

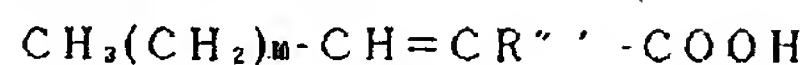


[式中、R''は低級アルキル、mは4~7の整

数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

4. 化合物が式:



[式中、R'''は炭素数10を超えない直鎖ア

ルキル、mは1~13の整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

5. 化合物が式:



[式中、mは8~10の整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

6. 化合物が式:



[式中、R''は低級アルキル、mは8~12の
整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

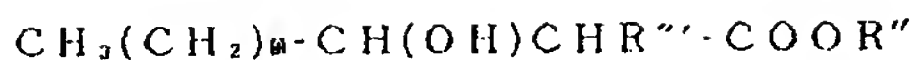
7. 化合物が式:



[式中、R'''は炭素数9を超えない直鎖アルキ
ル、mは1~13の整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

8. 化合物が式:



[式中、R'' は低級アルキル、R''' は炭素数4を超えない直鎖アルキル、m は1~13の整数を表わす。]

である第1項の制癌剤。

3. 発明の詳細な説明

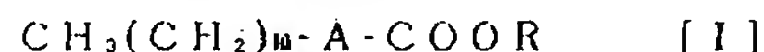
本発明は制癌剤、更に詳しくは特定の脂酸およびその低級アルキルエステルから選ばれる少なくとも1種を有効成分とする制癌剤に関する。

近年、制癌剤の研究は急速に進められ、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、チオテパ、ブスルファンなどのアルキル化剤、メトトレキサート、メルカプトプリン、フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、シタラビン、アンシタビンなどの代謝拮抗物質、マイトマイシンC、ザルコマイシン、ブレオマイシンなどの抗腫瘍性抗生物質、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどの植物アルカロイド、L-アスパラギナーゼなどの酵素

等が知られている。しかし、これらの公知制癌剤は悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、低蛋白血症、コレステロール低下、フィブリノーゲン低下、肝機能悪化等の副作用を有しており、制癌効果の向上と合わせて副作用を無くすることが癌治療における当面の課題となっている。

本発明者は副作用の無い安全で且つ効果の強力な制癌作用を有する化合物についてその検索を進めた結果、下記式[I]で示される化合物がこのような目的に適合する薬理効果を有する事を見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の要旨は、式:

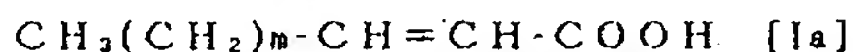


[式中、Aは-CH=CR'-、-CH₂CH(OH)-または-CH(OH)CHR'-、RおよびR'はそれぞれ水素または炭素数10を超えないアルキル、m は1~13の整数を表わす。]

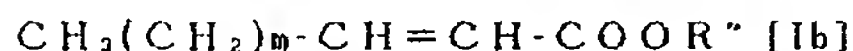
で示される化合物の少なくとも1種を有効成分とする制癌剤に存する。

上記一般式[I]の化合物には何れも多少とも制

癌作用が認められるが、特に以下のものは優れた制癌作用を発揮する:



[式中、m は1~13の整数を表わす。]



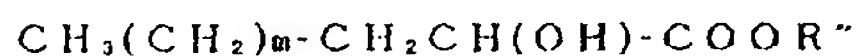
[式中、R'' は低級アルキル、m は4~7の整数を表わす。]



[式中、R''' は炭素数10を超えない直鎖アルキル、m は1~13の整数を表わす。]



[式中、mは8~10の整数を表わす。]

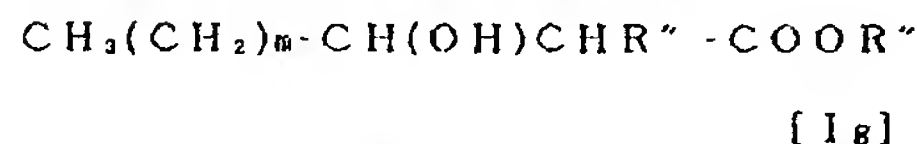


[式中、R'' は低級アルキル、m は8~12の整数を表わす。]



[式中、R''' は炭素数9を超えない直鎖アル

キル、m は1~13の整数を表わす。]



[式中、R'' は低級アルキル、R''' は炭素数4を超えない直鎖アルキル、m は1~13の整数を表わす。]

上記式[Ia]の化合物は、公知の方法で製造することができ、例えば目的化合物の不飽和脂肪酸より炭素数が2個少ない飽和アルデヒドとマロン酸をクネベナゲル縮合するか、あるいは相当する飽和脂肪酸のα-ブロム体を脱臭化水素化することにより得られる。

上記式[Ib]の化合物は、式[Ia]の化合物を常法に従ってエステル化することにより製造される。

上記式[Ic]の化合物は、例えば目的化合物の不飽和脂肪酸より炭素数が2個少ない飽和アルデヒドとα-ハロゲン酸エステルと金属亜鉛の反応によって得られるα-アルキル-β-ヒドロキシ酸エステル(これは式[Ig]の化合物に相当する。)を脱水することにより製造される。

上記式[Id]の化合物は、式[Ia]または[Ib]の化合物を塩基性水溶液で処理することにより製造される。

上記式[Ie]の化合物は、式[Id]の化合物を常法に従ってエステル化することにより製造される。

上記式[If]の化合物は、上記式[Ie]の化合物の製造時に得られる α -アルキル- β -ヒドロキシ酸エステル[Ig]を塩基性水溶液でケン化することにより製造される。

なお、本発明にあって、上記式[Ia]、[Ie]、[Id]および[If]の化合物は、いずれも遊離酸または塩の形で使用されてよい。特に必要に応じて医薬的に許容される塩の形状で使用されてよく、かかる塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩などの有機アミン塩が挙げられ、これらの塩は常法に従って作ることができる。

本発明に係る制癌剤は、上記式[I]で示される

なことから、液体の賦形剤としては無水で油性のものが好ましく、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等が好適に用いられる。

好ましい剤形の具体例としては、上記リノール酸と薬効成分との液状混合物を充填し、密封したカプセル剤(軟カプセル剤)がある。錠剤もまた好ましい剤形の一つである。錠剤とするには薬効成分とリノール酸との混合物を適当な固体状の賦形剤に吸着させ、圧縮成形する。必要であれば、他の適当なコーティング剤でコートした錠剤とすることができる。

上記固体の賦形剤としては、例えば乳糖、澱粉、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、合成および天然ケイ酸カルシウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、乾燥酵母などが挙げられる。

その他、酸化防止剤を配合することができるし、また、当該分野で用いられる崩壊剤、矯味剤、甘味剤、着色剤等を、薬効成分の加水分解や酸化を

化合物群から選ばれる少なくとも1種を有効成分(薬効成分)とするもので、かかる薬効成分の投与量は、症状の軽量あるいは投与されるヒトの体重等に応じて異なるが、成人に対する内服の場合、1回当たり一般に50~500mg、好ましくは100~300mgが1日2~3回投与される。一般に化合物[I]は毒性が低く、たとえばマウスを実験動物とした急性毒性試験において(経口投与)、 $LD_{50} > 5 \text{ g/kg}$ の値を示し、安全性に富んでいる。

投与方法並びに投与の剤型としては、錠剤、カプセル剤(顆粒状の薬剤を充てんした通常のカプセル剤および液状物を充てんして密封した軟カプセル剤を含む)、液剤などの内服の形がある。

また、注射剤や点滴剤のごとく体内に注射する形であってもよい。

本発明の上記薬効成分化合物のうち二重結合を有するものは酸化を受けやすいので、いずれの剤形にするにしても酸化剤と接触しないようにするのが好ましい。また、水やアルコールは二重結合に付加するので一般に使用に適さない。このよう

促進することがなければ適宜添加してもよい。

次に薬理実験例を挙げて、本発明の詳細を説明する。

薬理実験1 (エールリッヒ腹水癌に対する各薬効成分の効果):

(1) 実験動物

STD-ddY系雄マウス、体重20~25g。

(2) 実験方法

移植後7日目の担癌マウスより腹水を注射器でぬきとり、生理食塩水で稀釈して、 2×10^7 セル/mlとする。これをA液とする。

各検体は1%カルボキシメチルセルロース(CMC液)に懸濁させ所定濃度に調整し、これをB液とする。A液0.2mlとB液0.8mlを試験管に取り、37℃で30分間温置する。史活細胞のみを青く染色する1%アミドブラック10B生理食塩液0.2mlを加え、さらに10分間温置する。温置終了後、ただちにトーマス式血球計算盤を用い、常法通りに可染細胞と不染細胞の数を算出し、次式に従って致死率(可染細胞率)を算出した。結

果を下記表1～7に示す。

$$\text{可染細胞率} = \frac{(\text{可染細胞数} - \text{総細胞数} \times \text{対照群平均可染細胞率})}{(\text{総細胞数} - \text{総細胞数} \times \text{対照群平均可染細胞率})} \times 100$$

表1 (検体:式[1a]の化合物)

式[1a]	可 染 細 胞 率 (%)			
	B 液 濃 度 ($\mu\text{g}/0.8\text{ml}$)			
	m	5 0 0	1 0 0	5 0
2	61.4	0	—	—
5	44.1	0	—	—
6	100.0	2.6	0.9	—
7	100.0	26.3	0	—
8	100.0	33.0	0.8	—
9	100.0	65.1	8.0	—
10	92.7	60.4	4.5	—
12	71.9	3.5	—	—

表2(検体:式[1b]の化合物(ただしR''=メチル))

式〔I b〕	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 ($\mu\text{g}/0.8\text{ml}$)	
	m	5 0 0
4	8 8 . 5	0
5	8 2 . 6	1 . 0
6	5 1 . 0	3 . 9
7	1 7 . 8	3 . 7

表3(検体:式[1c]の化合物(但しR''=メチル))

式[1c]	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 ($\mu\text{g}/0.8\text{ml}$)	
	m	5 0 0
1	1 0 0 . 0	6 1 . 0
2	9 6 . 3	4 2 . 0
3	1 0 0 . 0	7 0 . 0
4	1 0 0 . 0	7 4 . 6
6	9 7 . 4	5 0 . 5
1 0	6 7 . 8	1 . 0

表4 (検体:式[1d]の化合物)

式[I d]	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 (μ g / 0.8 ml)	
	m	
	5 0 0	1 0 0
8	8 0 . 6	9 . 7
1 0	4 0 . 0	5 . 9

表5(検体:式[1e]の化合物(但しR''=メチル))

式[I e]	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 ($\mu g / 0.8 ml$)	
	m	5 0 0
8	7 1 . 3	1 . 8
1 0	1 7 . 7	3 . 6
1 2	1 9 . 2	3 . 8

表6(検体:式[1f]の化合物(但しR''=メチル))

式[I f]	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 (μ g / 0.8 ml)	
	m	5 0 0
1	1 0 0 . 0	7 1 . 4
2	1 0 0 . 0	6 4 . 3
3	1 0 0 . 0	4 2 . 6
4	7 8 . 7	2 6 . 1
6	3 2 . 8	1 7 . 5
8	2 4 . 0	2 . 0
1 0	1 7 . 0	1 . 6

表7(検体:式[1g]の化合物(但しR[~] = R[~]' =
メチル))

式[1g] m	可 染 細 胞 率 (%)	
	B 液 濃 度 (μg/0.8ml)	
	500	100
1	82.5	41.4
2	92.2	4.3
3	66.0	2.6
4	48.7	6.7

(3)実験結果

同様な実験におけるマイトマイシン(適正濃度2.0mg/0.8ml)およびマイトマイシンC(同濃度0.67mg/0.8ml)の可染細胞率はそれぞれ94.1%および27.6%であることから、本発明に係る化合物の上記表1~7の結果において10%以上を有効と考えた結果、これらの化合物は癌の改善もしくは治療作用に有効と評価できる。

薬理実験2 (エールリッヒ腹水癌に対する延

量部である。

製剤例1

2-ドデセン酸50部とリノール酸50部を混和し、常法により軟カプセルに封入する。軟カプセル1個当りのドデセン酸含量は50mgとする。

製剤例2

2-テトラデセン酸30部とリノール酸30部を混和し、これをコーンスターチ30部、タルク9部およびステアリン酸マグネシウム1部と混和して打錠する。錠剤1個当りの2-テトラデセン酸含量は30mgとする。

特許出願人 岩 村 淳 一

代 理 人 弁理士 青 山 稔 外1名

命効果):

(1)実験動物

STD-ddY系雄マウス、体重22g。

(2)実験方法

上記マウス5匹を1群とする2つの群に、エールリッヒ・アスシテス(Ehrlich ascites)5×10⁵セル/マウスを腹腔内接種し、一方を対照群Aとし、他方の群Bには24時間後より各種α、β-不飽和脂肪酸の懸濁液(0.1%CMC溶液に懸濁)を腹腔内に1日1回、4日間連続投与し、その後の生死の観察を行った。

(3)実験結果

対照群Aの100%生存は12日であるのに対し、本発明の2-ドデセン酸(1日投与量2.5mg/マウス)では21日、2-テトラデセン酸(同5mg/マウス)では19日、2-ヘキサデセン酸(同5mg/マウス)では17日、2-オクタデセン酸(同2.5mg/マウス)では17日であり、全ての供試品に延命効果があった。

以下に製剤例を示す。ただし、部とあるのは重

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和57年7月20日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第 96636 号

2. 発明の名称

制 癌 剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府柏原市大字高井田621-1

氏名 岩 村 淳 一

4. 代 理 人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 弁理士(6214) 青 山 稔 ほか 1名

5. 補正命令の日付 : 自 発

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の補正
および委任状。

特許庁
57. 7. 22

7.補正の内容

(1)明細書の「発明の詳細な説明」の欄中、次の箇所を補正致します。

① 3 頁 8 行、

「脂胞酸」とあるを「脂肪酸」と訂正。

② 1 0 頁 1 5 行、

「史活」とあるを「失活」と訂正。

(2)別紙の通り、委任状を提出致します。

以 上